

51

Int. Cl..

C 07 d, 49/18

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 8/01

10

11

Offenlegungsschrift 2141 125

21

Aktenzeichen: P 21 41 125.6

22

Anmeldetag: 17. August 1971

43

Offenlegungstag: 24. Februar 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 19. August 1970

33

Land: Schweden

31

Aktenzeichen: 12345-70

54

Bezeichnung: 4-substituierte Pyrazole

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Byk-Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, 7750 Konstanz

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt. Rainer, Georg, Dipl.-Chem. Dr.; Riedel, Richard, Dr. phil. Dr.;
7750 Konstanz

DT 2141125

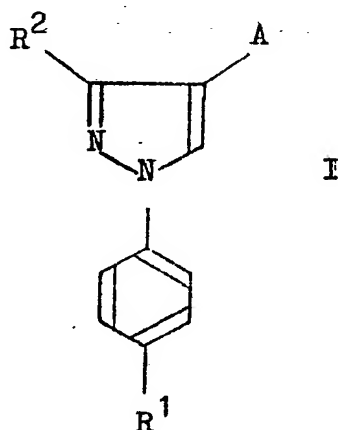
64 DT August 1971

- 1 -

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik
Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Konstanz

4-substituierte Pyrazole

Gegenstand der Erfindung sind neue Verbindungen der
allgemeinen Formel I



worin A eine -CHO- oder -CH₂OH-Gruppe bedeutet, R¹ ein
Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methyl- oder
Methoxygruppe bedeutet und R² eine durch ein oder zwei

ORIGINAL INSPECTED

209809/1658

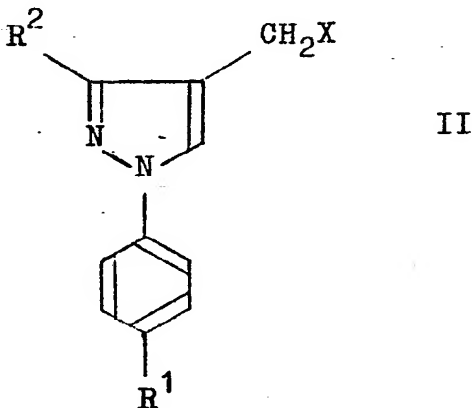
64 DT August 1971

- 2 -

Halogenatome, Methoxy- oder Methylgruppen, insbesondere in meta- und/oder para-Stellung, substituierte Phenylgruppe, eine Naphthylgruppe, eine 3-Pyridylgruppe oder 2-Furylgruppe bedeutet.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin R^1 ein Wasserstoffatom und R^2 eine p-Chlorphenylgruppe bedeutet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte insbesondere zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, z.B. von Verbindungen der allgemeinen Formel II



in der R^1 und R^2 die vorstehende Bedeutung haben und X eine COOH- oder eine CN-Gruppe bedeutet.

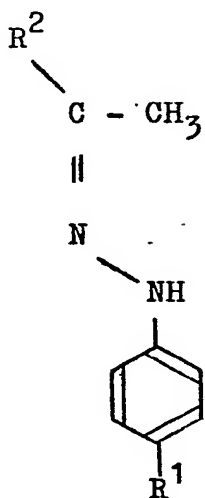
64 DT August 1971

- 8 -

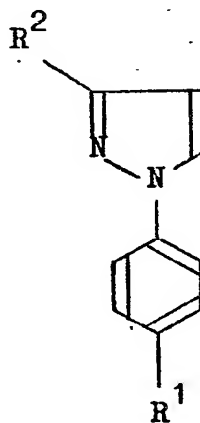
Die Verbindungen der allgemeinen Formel II zeichnen sich durch eine ausgeprägte antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung aus.

Man kann die Verbindungen der allgemeinen Formel II in an sich bekannter Weise erhalten, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $A = CH_2OH$ beispielsweise mit Thionylchlorid und einem Alkali-cyanid umsetzt und gegebenenfalls hydrolysierend aufarbeitet oder indem man Verbindungen der Formel I mit $A = CHO$ mit Chloressigsäureester und Alkali umsetzt und oxydierend aufarbeitet.

Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man Hydrazone der allgemeinen Formel III oder Pyrazole der allgemeinen Formel IV,



III



IV

64 DT August 1971

- 4 -

worin R^1 und R^2 die obigen Bedeutungen haben, mit Phosphoroxychlorid und Dimethylformamid umgesetzt zu Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $A = CHO$ und gegebenenfalls die Aldehydgruppe zur Alkoholgruppe reduziert oder indem man Pyrazole der allgemeinen Formel IV mit Formaldehyd hydroxymethyliert und gegebenenfalls die Alkoholgruppe zur Aldehydgruppe oxydiert.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

1-Phenyl-3-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-aldehyd

Man tropft unter Rühren 138 g Phosphoroxychlorid bei 5 bis 10°C in 263 g Dimethylformamid ein und rührt nach Entfernung der Kühlung 1 weitere Stunde. Anschließend fügt man bei 15 bis 20°C 100 g p-Chloracetophenonphenylhydrazon hinzu und erwärmt das Reaktionsgemisch 6 Stunden auf 70°C. Im Falle der Abscheidung eines nicht rührbaren Niederschlags verdünnt man mit 300 bis 400 ml Dimethylformamid. Das Reaktionsgemisch wird in 500 g Eis und 500 g Wasser eingerührt, mit konzentrierter Natronlauge auf einen pH-Wert von 7 gestellt und der Aldehyd nach 5 Stunden Rühren abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Nie-

64 DT August 1971

- 5 -

derschlag wird nochmals mit Natriumcarbonatlösung etwa 1 Stunde gekocht. Man erhält 114 g (99 % der Theorie) 1-Phenyl-3-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-aldehyd, F. 140 bis 141°C.

Statt der direkten Hydrolyse mit Eis/Wasser kann man das Reaktionsgemisch auch mit 500 ml Methanol verdünnen und mit einer Lösung von 65 g Natriumperchloratmonohydrat in Methanol fast quantitativ $\left[\left[1\text{-Phenyl-3-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-yl-methylen} \right] \right]$ -dimethylammoniumperchlorat (F. 256 bis 258°C) ausfällen und, wie vorstehend beschrieben, der alkalischen Hydrolyse unterwerfen.

Aus den Arylhydrazonen entsprechend substituierter Methylketone erhält man in analoger Weise

- 1-Phenyl-3-(p-fluorphenyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 161,5-162,5°C)
- 1-Phenyl-3-(p-bromphenyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 144-145°C)
- 1-Phenyl-3-(p-methoxyphenyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 137,5-138,5°C)
- 1-Phenyl-3-(m-chlorphenyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 101-103°C)
- 1-Phenyl-3-(3,4-dichlorphenyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 162,5-164,5°C)
- 3-(p-Chlorphenyl)-1-(p-methoxyphenyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 148-149°C)
- 3-(p-Chlorphenyl)-1-(p-tolyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 140,5-141,5°C)
- 3-Phenyl-1-(p-fluorphenyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 171-173°C)
- 3-Phenyl-1-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 149-150°C)

64 DT August 1971

- 6 -

3-Phenyl-1-(p-bromphenyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 153,5-154,5°C)
1-Phenyl-3-(3-pyridyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 157-158°C)
1-(p-Chlorphenyl)-3-(2-furyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 160-160,5°C)
1-Phenyl-3-(p-tolyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 117,5-118°C)
1-Phenyl-3-(2-naphthyl)-pyrazol-4-aldehyd (F. 143,5-145°C)
1-Phenyl-3-(m-tolyl)-pyrazol-4-aldehyd
1-Phenyl-3-(3,4-dimethylphenyl)-pyrazol-4-aldehyd
1-Phenyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-pyrazol-4-aldehyd

Beispiel 2

4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(p-chlorphenyl)-pyrazol

Man löst unter Rühren 80 g 1-Phenyl-3-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-aldehyd in 800 ml Äthanol und 1200 ml Dimethylformamid, gibt 5,5 g 97 %iges Natriumborhydrid bei 20 bis 25°C in Portionen zu und rührt 1 weitere Stunde. Man engt das Reaktionsgemisch im Vakuum ein, reibt den Rückstand mit wenig Äthanol an und versetzt ihn mit Wasser. Der dabei erhaltene Niederschlag wird nochmals mit warmem Wasser gerührt, abgesaugt, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Man erhält 75 g (93 % der Theorie) 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(p-chlorphenyl)-pyrazol, F. 141-142°C.

In ähnlicher Weise erhält man aus den entsprechenden Pyrazol-4-aldehyden folgende 4-Hydroxymethyl-pyrazole:

64 DT August 1971

- 4 -

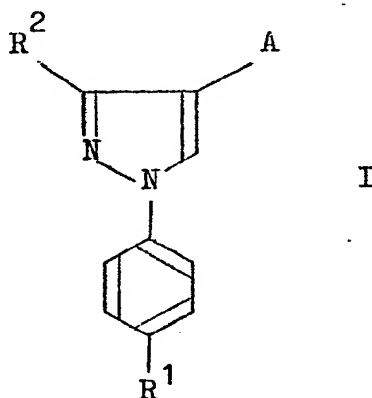
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(p-fluorophenyl)-pyrazol
(F. 118-119°C)
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(p-bromophenyl)-pyrazol
(F. 156-157°C)
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(p-methoxyphenyl)-pyrazol
(F. 127-128°C)
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(m-chlorophenyl)-pyrazol
(F. 116,5-117°C)
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(3,4-dichlorophenyl)-pyrazol
(F. 132,5-134,5°C)
- 4-Hydroxymethyl-3-(p-chlorophenyl)-1-(p-methoxyphenyl)-
pyrazol (F. 128-129°C)
- 4-Hydroxymethyl-3-(p-chlorophenyl)-1-(p-tolyl)-pyrazol
(F. 142-144°C)
- 4-Hydroxymethyl-3-phenyl-1-(p-fluorophenyl)-pyrazol (F. 135-
137°C)
- 4-Hydroxymethyl-3-phenyl-1-(p-chlorophenyl)-pyrazol (F. 132-
133°C)
- 4-Hydroxymethyl-3-phenyl-1-(p-bromophenyl)-pyrazol (F. 137-
138°C)
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(3-pyridyl)-pyrazol (F. 133-134°C)
- 4-Hydroxymethyl-1-(p-chlorophenyl)-3-(2-furyl)-pyrazol
(F. 120,5-122°C)
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(p-tolyl)-pyrazol (F. 137,5-139°C)
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(2-naphthyl)-pyrazol (F. 157-158°C)
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(m-tolyl)-pyrazol
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(3,4-dimethylphenyl)-pyrazol
- 4-Hydroxymethyl-1-phenyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-pyrazol

64 DT August 1971

- 8 -

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin A eine -CHO- oder -CH₂OH-Gruppe bedeutet, R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe bedeutet und R² eine durch ein oder zwei Halogenatome, Methoxy- oder Methylgruppen, insbesondere in meta- und/oder para-Stellung, substituierte Phenylgruppe, eine Naphthylgruppe, eine 3-Pyridylgruppe oder 2-Furylgruppe bedeutet.

2. Verbindungen der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I, in der R¹ ein Wasserstoffatom und R² eine p-Chlorphenylgruppe bedeutet.